

Aspectos inmunológicos de la infección por SARS-CoV-2

Immunological aspects of SARS-CoV-2 infection

Arturo Chang Monteagudo ^{1*}. <https://orcid.org/0000-0002-0843-372X>

Nadezhda González García ²<https://orcid.org/0000-0002-2380-7953>

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

² Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba

*Autor para correspondencia: rchematología@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las particularidades de las respuestas inmunitarias frente al SARS-COV-2 y su tratamiento aún están por demostrarse con una base científica; sin embargo, necesariamente deben presentar elementos comunes con las infecciones por otros virus similares que se ya se han caracterizado.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica en la Biblioteca nacional de medicina de los EEUU a través el motor de búsqueda PubMed de los artículos publicados durante el año 2020 con los términos SARS-CoV-2 o COVID-19 más immunology.

Desarrollo: La primera línea de defensa frente al SARS-COV-2 lo constituye la inmunidad innata que incluye la producción de citocinas antivirales y proinflamatorias. Como parte de la inmunidad adaptativa, los linfocitos T CD8+ específicos lisan las células infectadas y los T CD4+ promueven la producción de anticuerpos específicos contra el virus al cooperar en la activación de los linfocitos B. Se encuentran en curso múltiples ensayos clínicos de tratamientos que intentan potenciar alguno de los mecanismos innatos o adaptativos y otros que se basan en controlar las acciones deletéreas de las respuestas inmunitarias.

Conclusiones: Los aspectos inmunológicos involucrados en la infección por el virus SARS-CoV-2 son esenciales para lograr una atención médica integral que incluya la prevención de la COVID-19, así como la adecuada curación y rehabilitación de los pacientes.

Palabras clave: infecciones por coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, inmunología.

ABSTRACT

Introduction: The characteristics of the immune responses against SARS-COV-2 and the adequate treatments are still to be demonstrated on a scientific basis; however they must necessarily present common elements with similar virus infections that have already been characterized.

Methods: A bibliographic review was performed in the US National Library of Medicine through the PubMed search engine for articles published during the year 2020 with the terms SARS-CoV-2 or COVID-19 plus immunology.

Information analysis and synthesis: The first line of defense against SARS-COV-2 is innate immunity, which includes the production of antiviral and proinflammatory cytokines. As part of adaptive immunity, specific CD8+ T cells lyse infected cells, and CD4+ T cells promote the production of specific antibodies against the virus by cooperating in the activation of B lymphocytes. Multiple clinical trials are underway with treatments that enhance some of the innate or adaptive mechanisms and others are based on controlling the deleterious actions of immune responses.

Conclusions: The immunological aspects involved in SARS-CoV-2 virus infection are essential to achieve comprehensive medical care that includes the prevention of COVID-19, as well as adequate curative treatment and rehabilitation of patients.

Keywords: coronavirus Infections, COVID-19, SARS-CoV-2, immunology

Recibido: 07/07/20

Aceptado: 31/07/20

INTRODUCCIÓN

El SARS-COV-2, el nuevo coronavirus causante de la COVID-19, ha provocado daños irreparables a la economía y a la salud a nivel global. Sin embargo, de cada reto que ha enfrentado la humanidad también han surgido aspectos beneficiosos y en esta pandemia se ha hecho más evidente que nunca el papel de las ciencias biomédicas para la supervivencia de la especie. ⁽¹⁾

En un corto período de tiempo la comunidad científica internacional ha trabajado intensamente en dilucidar los mecanismos patogénicos del SARS-CoV-2 y en encontrar los mejores tratamientos para la prevención, curación y rehabilitación de la COVID-19. ⁽¹⁾ Una vez más se ha evidenciado que la conciencia y la ciencia son las herramientas fundamentales de la especie humana.

En Cuba, ya se ha visto que la población está poniendo en práctica sus conocimientos recién adquiridos de epidemiología, virología e inmunología. ⁽²⁾ Por su parte, los médicos con un perfil clínico han comenzado a apropiarse de los elementos imprescindibles de la inmunopatogenia de la COVID-19, que les permitan mejorar la atención médica a sus pacientes.

Las particularidades de las respuestas inmunitarias frente al SARS-COV-2 y su tratamiento aún están por demostrarse con una base científica, sin embargo

necesariamente deben presentar elementos comunes con las infecciones por otros virus similares que se ya se han caracterizado.⁽³⁾

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en la Biblioteca nacional de medicina de los EEUU a través el motor de búsqueda PubMed de los artículos publicados durante el año 2020 con los términos SARS-CoV-2 o COVID-19 más *immunology*.

DESARROLLO

Inmunopatogenia de la infección por SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 parece penetrar a las células susceptibles por unión de su proteína S a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, del inglés *angiotensin-converting enzyme 2*), con implicación de otras proteasas del hospedero, como la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2, del inglés *transmembrane serine protease 2*).⁽⁴⁾

La primera línea de defensa frente al SARS-CoV-2 lo constituye la inmunidad innata. Los receptores que reconocen patrones (PRR, del inglés *pattern recognition receptors*), detectan elementos comunes a todos del virus, que se denominan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, del inglés *pathogen-associated molecular patterns*).⁽⁵⁾

Los PRR reconocen el genoma y otros componentes virales e inician una cascada de señales hacia el núcleo que conducen a la secreción de interferones tipo I, una especie de mensajeros solubles que preparan a las células vecinas para limitar la propagación del SARS-CoV-2. Se ha sugerido que el virus causa una desregulación de la vía de los interferones tipo I para escapar del control del sistema inmunológico.^(5, 6)

Como parte de esta respuesta antiviral innata también se sintetizan otras citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas (IL) IL-1, IL-6 e IL-18, que pudieran causar en algunos pacientes un síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS, del inglés *acute respiratory distress syndrome*).⁽⁶⁾

Los linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*), reconocen que ha ocurrido una infección a través de sus receptores activadores e inhibidores. Para que se produzca la lisis mediada por NK, la célula infectada debe haber sido inducida por el virus a ocultar sus moléculas del sistema principal de

histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*) clase I, que normalmente se expresarían en la membrana.^(3, 7)

Los linfocitos NK también pueden activarse a través del reconocimiento de la fracción FC de anticuerpos del tipo IgG1 e IgG3, que a su vez se hayan unidos a antígenos virales de la superficie de la célula. Este proceso se denomina citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC, del inglés *antibody-mediated cellular cytotoxicity*).⁽³⁾

Las células dendríticas son el componente de la inmunidad innata que modula la acción de los mecanismos de la inmunidad adaptativa. Pueden fagocitar a una célula infectada y presentar pequeños fragmentos del virus en sus moléculas MHC clase I y II, para activar los linfocitos T citolíticos CD8⁺ y T cooperadores CD4⁺, respectivamente.^(3, 7)

La desregulación de las respuestas de la estirpe mieloide, como las células dendríticas convencionales, las dendríticas derivadas de monocitos, las dendríticas plasmacitoides y los macrófagos, están relacionadas con la aparición del ARDS, el síndrome de liberación de citocinas y la linfopenia.⁽³⁾

Como parte de la inmunidad adaptativa, los linfocitos T CD8⁺ específicos, lisan las células infectadas que expresen en sus membranas fragmentos del SARS-CoV-2 unidos a las moléculas MHC clase I. Por su parte, los T CD4⁺ promueven la producción de anticuerpos específicos contra el virus, al cooperar junto a las células dendríticas en la activación de los linfocitos B para su diferenciación en células plasmáticas.⁽⁶⁾

La primera clase de anticuerpos que se produce en respuesta a cualquier microorganismo, incluido el SARS-CoV-2, es de tipo IgM. Posteriormente ocurre un cambio de cadena pesada a IgG, sin que varíe la región de la inmunoglobulina responsable del reconocimiento del antígeno.^(8, 9)

Existen métodos de laboratorio que permiten identificar en la sangre la IgM e IgG específicas contra el SARS-CoV-2. La detección de IgM sugiere infección reciente y de IgG, de más larga data. No se ha precisado si los anticuerpos del tipo IgG confieren inmunidad a las personas que ya han padecido la enfermedad, como ocurre frente a otros agentes infecciosos. Tampoco se conoce durante qué tiempo se pueden detectar dichos anticuerpos una vez que se ha resuelto la infección.^(8, 9)

Aspectos inmunológicos del tratamiento

Se encuentran en curso múltiples ensayos clínicos de tratamientos para la COVID-19 que intentan potenciar alguno de los mecanismos innatos o adaptativos que se

describieron anteriormente, y otros que se basan en controlar las acciones deletéreas de las respuestas inmunitarias, como la “tormenta” de citocinas que lleva al ARDS.⁽¹⁰⁾ Es probable que algunos de estos tratamientos no sean verdaderamente efectivos.

Debido al potencial antiinflamatorio de los corticoesteroides, estos se utilizan como una terapia adyuvante en el ARDS. No obstante, la inmunosupresión que provocan pudiera interferir con la respuesta inmunológica contra el virus, además de que la mayoría de los datos sobre su administración provienen de estudios observacionales algunas veces contradictorios.⁽³⁾

Como el mediador central del daño por citocinas es la IL-6, también se encuentra en estudio la eficacia del anticuerpo monoclonal Tocilizumab dirigido contra los receptores de la IL-6. Este medicamento se indica en la artritis reumatoide y a los pacientes con leucemia que presenten una liberación anormal de citocinas como efecto adverso de la moderna terapia con receptores quiméricos de antígenos de células T (CAR-T, del *inglés chimeric antigen receptor T cell*).⁽¹¹⁾

El Itolizumab es una molécula que se desarrolló en Cuba para el tratamiento de linfomas y leucemias. Es un anticuerpo monoclonal capaz de bloquear la proliferación y activación de los linfocitos T, por lo que se comporta como un inmunomodulador que se espera que logre reducir la secreción de citocinas inflamatorias causantes en la COVID-19 de la extravasación masiva de sustancias y líquido en los pulmones.⁽¹²⁾

La cloroquina y su derivado la hidroxiclороquina son agentes antimaláricos que se han utilizado con inmunomoduladores en las enfermedades reumáticas y que parecen tener efecto antiviral. Estos medicamentos aumentan el procesamiento antigénico y la presentación de fragmentos virales en el contexto de la molécula MHC, potencian la acción de las células T reguladoras e incrementan el secuestro de viriones dentro de los endolisosomas.⁽³⁾

Mientras se están desarrollando las vacunas que permitan una inmunidad activa artificial, las transfusiones de plasma de personas recuperadas de la infección por SARS-CoV-2, deberían conferir inmunidad pasiva artificial. No existen ensayos clínicos controlados que avalen este tratamiento que se aplicó incluso en la pandemia de influenza de 1918, aunque los resultados de la mayoría de los estudios observacionales apoyan su empleo.⁽³⁾

Antes de que emergiera el SARS-CoV-2 se administraron interferones tipo I exógenos como terapia en la infección de otros betacoronavirus, generalmente combinados con antivirales. En el inicio de la actual pandemia se utilizaron

ampliamente en China tanto por vía parenteral como nasal y la mayoría de los protocolos de actuación sugieren su utilización.⁽¹³⁾

Los antivirales son una clase de moléculas que inhiben una o más etapas del ciclo del virus. Ya se está probando la eficacia contra el SARS-CoV-2 de antivirales de amplio espectro, inhibidores de la enzima proteasa viral e inhibidores de la enzima ARN polimerasa dependiente de ARN.⁽¹⁴⁾

La fibrosis pulmonar inducida por la COVID-19 es una secuela hasta el momento irreversible que presentan algunos pacientes recuperados. Actualmente se encuentran en ensayo clínico prometedores tratamientos basados en terapias regenerativas con la administración de células madres mesenquimales o de cordón umbilical administradas vía endovenosa o por lavado bronquial.^(15, 16)

Los aspectos inmunológicos involucrados en la infección por el virus SARS-CoV-2 son esenciales para lograr una atención médica integral que incluya la prevención de la COVID-19, así como la adecuada curación y rehabilitación de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Musa TH, Ahmad T, Khan M, Haroon H, Wei P. Global outbreak of COVID-19: a new challenge? *Journal of infection in developing countries*. 2020;14(3):244-5.
2. Reed G. Stemming COVID-19 in Cuba: Strengths, Strategies, Challenges. Francisco Duran MD. *MEDICC Rev*. 2020;22(2):47-52.
3. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41.
4. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020;181(5):1016-35.
5. Scala S, Pacelli R. Fighting the Host Reaction to SARS-COV-2 in Critically Ill Patients: The Possible Contribution of Off-Label Drugs. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1201.
6. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):424-32.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Innate Immunity. In: Merritt J, editor. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 57-95.
8. Mathur G, Mathur S. Antibody Testing for COVID-19. *Am J ClinPathol*. 2020;154(1):1-3.
9. Baraniuk C. Covid-19 antibody tests: a briefing. *BMJ*. 2020;369:m2284.

10. Lee J, Shin HW, Lee JY, Kim JS, Yang JW, Lee KH, et al. A Comprehensive Analysis of Clinical Trials in the COVID-19 Pandemic Era. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(6).
11. Gonzalez-Gay MA, Mayo J, Castaneda S, Cifrian JM, Hernandez-Rodriguez J. Tocilizumab: from the rheumatology practice to the fight against COVID-19, a virus infection with multiple faces. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20(7):717-23.
12. Peláez O. Anticuerpo monoclonal Itolizumab hace su aporte contra la COVID-19. *Periódico Granma*. 2020 May 12.
13. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei XS, Xiang X, Wang X, et al. Interferon-alpha2b Treatment for COVID-19. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1061.
14. Ianevski A, Yao R, Fenstad MH, Biza S, Zusinaite E, Reisberg T, et al. Potential Antiviral Options against SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*. 2020;12(6):E642.
15. Wecht S, Rojas M. Mesenchymal stem cells in the treatment of chronic lung disease. *Respirology*. 2016;21(8):1366-75.
16. Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs) as a Therapeutic Strategy in Managing Critically Ill COVID-19 Patients: The Case for Compassionate Use. *Painphysician*. 2020;23(2):E71-E83.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Arturo Chang Monteagudo: concepción teórica, búsqueda de información, organización, redacción, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final.

Nadezhda González García: concepción teórica, búsqueda de información, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final.